



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO



Dissertação | Artigo de revisão bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

# **A ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* NA ATUALIDADE E O PROBLEMA DA RESISTÊNCIA**

Raquel Moura Laranja Pontes

Orientador

**Dr.ª Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto**

Co-orientador

**Dr.ª Daniela Armanda Gonçalves Ferreira**

Porto 2014

**Raquel Moura Laranja Pontes**

**A ERRADICAÇÃO DO  
*HELICOBACTER PYLORI*  
NA ATUALIDADE E O  
PROBLEMA DA  
RESISTÊNCIA**

Dissertação de Mestrado Integrado em  
Medicina submetida no Instituto de Ciências  
Biomédicas Abel Salazar

Ano letivo 2013/2014

Orientador: Dr.<sup>a</sup> Isabel Maria Teixeira de  
Carvalho Pedroto

Título profissional: Diretora do Serviço de  
Gastroenterologia do Centro Hospitalar do  
Porto. Professora Convidada da Disciplina de  
Clínica Médica da Licenciatura de Medicina  
do Instituto de Ciências Biomédicas Abel  
Salazar

Co-orientador: Dr.<sup>a</sup> Daniela Armanda  
Gonçalves Ferreira

Título profissional: Interna do 4º ano de  
Formação Específica em Gastroenterologia.  
Mestrado. Aluna de Doutoramento em  
Ciências Médicas

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas  
Abel Salazar da Universidade do Porto, Rua  
de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313  
Porto

## **Agradecimentos**

À Dr.<sup>a</sup> Isabel Pedroto, minha Orientadora e à Dr.<sup>a</sup> Daniela Ferreira, minha co-orientadora, pela serenidade, apoio, disponibilidade e empenho que demonstraram ao longo do desenvolvimento da presente Dissertação de Mestrado, a minha gratidão.

## Lista de siglas e abreviaturas

HP: *Helicobacter pylori*

MALT: Tecido linfóide associado à mucosa (*Mucosa associated lymphoid tissue*)

CagA: Citocina associada ao gene A

VacA: Citocina vacuolizante

LPS: Lipopolissacarídeo

ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

PCR: Reação em cadeia da polimerase (*Polymerase chain reaction*)

UD: Úlcera duodenal

UG: Úlcera gástrica

PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática

DUP: Doença ulcerosa péptica

IBP: Inibidor da bomba de prótons

Gene rdxA: Gene NAD(P)H nitroreductase oxigénio insensível (*oxygen-insensitive nitroreductase*)

Gene frxA: Gene NAD(P)H flavina oxidoreductase (*flavin oxidoreductase*)

Gene dupA: Gene promotor de úlcera duodenal (*duodenal ulcer promoting gene*)

RR: Risco relativo

MDR1: Gene de resistência a múltiplos fármacos (*multi-drug resistant transporter gene 1*)

RBC: Citrato de ranitidina bismuto

## Índice de tabelas

Tabela 1- Indicações para tratar o *Helicobacter pylori*

Tabela 2- Taxas de resistência ao *Helicobacter pylori* na Europa

Tabela 3- Resistência antibiótica ao *Helicobacter pylori* em adultos de acordo com o país de residência na Europa

Tabela 4- Fatores que afetam o sucesso da terapêutica de erradicação do *Helicobacter pylori*

Tabela 5- Algoritmo para o tratamento do *Helicobacter pylori*

## Índice de figuras

Figura 1-Taxas de resistência à claritromicina na Europa em adultos infectados por *Helicobacter pylori* (2008-9)

Figura 2-Taxas de resistência à levofloxacina na Europa em adultos infectados por *Helicobacter pylori* (2008-9)

Figura 3- Influência da variação do pH na suscetibilidade antibiótica do *Helicobacter pylori*

## Índice

<b>Agradecimentos</b>	ii
<b>Lista de siglas e abreviaturas</b>	iii
<b>Índice de tabelas</b>	iv
<b>Índice de figuras</b>	iv
<b>Índice</b>	v
<b>Resumo</b>	1
<b>Abstract</b>	2
<b>1. Introdução</b>	3
<b>2. Epidemiologia</b>	4
<b>3. Transmissão</b>	5
<b>4. Métodos de diagnóstico</b>	5
4.1. Métodos de diagnóstico não invasivos	5
4.2. Métodos de diagnóstico invasivos	6
<b>5. Patologia associada</b>	6
<b>6. Critérios para erradicação</b>	8
<b>7. Tratamento</b>	9
7.1. O problema da resistência	9
7.2. Esquemas terapêuticos disponíveis	15
7.3. Regiões com baixa resistência à claritromicina	19
7.4. Regiões com alta resistência à claritromicina	21
7.5. Alergia à penicilina	21
<b>8. Follow-up</b>	22
<b>9. Conclusão</b>	23
<b>Referências bibliográficas</b>	25

## Resumo

**Introdução:** A infeção por *Helicobacter pylori* coloniza o estômago de aproximadamente 50% da população mundial associando-se a várias patologias gastrintestinais relevantes, com grande impacto económico-social. A taxa de infeção diminuiu substancialmente nas últimas décadas nos países desenvolvidos contudo, Portugal comporta-se como um país em desenvolvimento, com alta prevalência da infeção. O curso clínico é altamente variável, manifestando-se por gastrite crónica, doença ulcerosa péptica, carcinoma gástrico ou linfoma MALT gástrico. Está provada a sua relação com a anemia ferropénica e a púrpura trombocitopénica idiopática. O envolvimento desta bactéria em outras doenças extra gástricas tem reunido crescentes evidências, incluindo na doença cardíaca isquémica.

**Objetivos:** O objetivo deste trabalho é analisar as diferentes abordagens terapêuticas do *Helicobacter pylori* na atualidade, assim como os motivos pelos quais o tratamento ainda está em constante evolução e investigação. Para isso, foram analisados resultados de estudos efetuados e disponíveis em bibliografia nacional e internacional, acerca deste tema.

**Desenvolvimento:** Apesar da suscetibilidade da bactéria a vários antibióticos, o tratamento continua a ser um desafio devido ao aumento da prevalência de estirpes resistentes aos antibióticos mais comumente usados, particularmente a claritromicina. A resistência à claritromicina na Europa cresceu de 9% em 1998 para 17.5% em 2008-2009. Em Portugal, os dados sobre a resistência são escassos e a eficácia atual do tratamento *standard* é desconhecida.

**Conclusão:** Desde 1997, ano em que se propôs a terapêutica tripla *standard* para tratar a infeção por *Helicobacter pylori*, este regime tornou-se universal. Porém, a sua eficácia tem progressivamente diminuído para níveis inaceitáveis. Em alguns países da Europa, as taxas de sucesso são desapontadoramente baixas, com valores de apenas 25%-60%. Por este motivo, terapias quádruplas (com compostos de bismuto, sequenciais e concomitantes) e novos antibióticos, têm sido propostos como alternativas chave para o tratamento. Em suma, é crucial uma terapia de primeira linha eficaz para evitar tratamentos adicionais, e principalmente para prevenir o desenvolvimento de resistência secundária.

**Palavras-chave:** *Helicobacter pylori*, erradicação, tratamento, terapia tripla, terapia quádrupla, resistência, claritromicina.

## Abstract

*Introduction:* *Helicobacter pylori* infection colonizes the stomach of approximately 50% of the world's population and is associated with various relevant gastrointestinal disorders with large economic and social impact. The rate of infection declined substantially over recent decades in developed countries however, Portugal behaves as a developing country with high prevalence of infection. The clinical course is highly variable, manifested by chronic gastritis, peptic ulcer disease, gastric carcinoma and gastric MALT lymphoma. Is proven its relationship with iron deficiency anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. The involvement of this bacterium in other extra gastric diseases, has accumulated increasing evidence, including in ischemic heart disease.

*Objectives:* The aim of this paper is to analyze the current different therapeutic approaches for *Helicobacter pylori*, as well as the reasons why the treatment is still evolving and research. For this, were analyzed results available in national and international bibliography on this subject.

*Development:* Although the susceptibility of bacteria to various antibiotics, the treatment remains a challenge due to the increasing prevalence of resistant strains to most commonly used antibiotics, especially clarithromycin. The clarithromycin resistance in Europe has grown from 9% in 1998 to 17.5% in 2008-2009. In Portugal, the resistance data are rare and the effectiveness of the current *standard* treatment is unknown.

*Conclusion:* Since 1997, the year proposed to *standard* triple therapy to treat infection by *Helicobacter pylori*, the scheme has become universal. However, the efficacy is gradually decreased to unacceptable levels. In some European countries, the success rates are disappointingly low, with values of only 25%-60%. For this reason, quadruple therapies (with bismuth compounds, sequential and concomitant), and new antibiotics have been proposed as alternatives for the treatment. In short, it is crucial effective first line therapy to avoid additional treatments, and especially to prevent the development of secondary resistance.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, eradication, treatment, triple therapy, quadruple therapy, resistance, clarithromycin.



## 1. Introdução

Em 1982, Marshall e Warren, identificaram a bactéria gástrica, *Campylobacter pyloridis*, mais tarde reclassificada em *Helicobacter pylori* (HP).(1) Tal descoberta premiou os dois investigadores australianos, com o Prémio Nobel da Medicina em 2005.(2)

Trata-se de um bacilo microaerofílico gram-negativo em forma de espiral, medindo aproximadamente 3,5 x 0,5 µm. In vitro, é um microrganismo de crescimento lento. Os organismos podem ser morfológicamente caracterizados por coloração Gram, revelando a sua típica aparência em espiral ou forma de haste. A microscopia de alta potência revela que o organismo tem 2 a 7 flagelos munidos de bainha unipolar que aumentam a sua mobilidade através de soluções viscosas. Se as condições de crescimento não forem as ideais, são observadas em cultura formas cocóides (quiescentes) da bactéria, que representam uma adaptação ao ambiente hostil, podendo assim, sobreviver por longos períodos nas fezes ou na água.(3)

O HP coloniza exclusivamente o epitélio gástrico e é encontrado geralmente nas porções mais profundas do gel mucoso que reveste a mucosa gástrica. Pode fixar-se no epitélio gástrico, porém em circunstâncias normais não parece invadir as células.(4)

O genoma do HP exibe uma extensa diversidade genética que, por sua vez, aumenta a capacidade de promover doença.(4)

Está estrategicamente concebida para viver dentro do ambiente hostil do estômago pois, possui a capacidade de produzir urease, uma enzima que catalisa a degradação da ureia, com formação de iões de amónia e dióxido de carbono, o que constitui uma etapa essencial na alcalinização do pH circundante. Possui outros fatores patogénicos, que juntamente com outros componentes bacterianos, tornam a bactéria capaz de facilitar a adesão gástrica, induzir lesão mucosa, e evitar as defesas do hospedeiro, em parte por meio da sua habilidade em interagir com as células imunes do hospedeiro.(5)

Uma região específica do genoma bacteriano, a ilha de patogenicidade cag (cag-PAI), codifica os fatores de virulência: citocina associada ao gene A (cagA) e picB. A proteína cagA ativa uma série de eventos celulares importantes no crescimento celular e na produção de citocinas, interferindo na proliferação, adesão e organização das células epiteliais e na manutenção de uma resposta inflamatória exacerbada.(5)

A citocina vacuolizante (VacA) também contribui para a patogenicidade, tendo como alvo as células T CD4, inibindo a sua proliferação. Pode também interferir na função normal das

células B, das células T CD8, dos macrófagos e dos mastócitos. A forma ativa desta proteína é vacA s1m1.(4)

Também expressa adesinas (OMPs como BabA, SabA e Hop) que facilitam a fixação nas células epiteliais gástricas através do reconhecimento de glicoproteínas na superfície celular. Esta aderência permite à bactéria libertar toxinas e escapar à *clearance*.(5)

O lipopolissacarídeo (LPS) das bactérias gram-negativas costuma ser fulcral no processo inflamatório, porém, neste caso exerce baixa atividade imunológica, possivelmente para escapar ao reconhecimento antigénico do hospedeiro, podendo culminar numa infeção crónica latente.(5)

As bactérias, produzem fatores superficiais que são quimiotáticos para neutrófilos e monócitos que, por sua vez, contribuem para a lesão do epitélio gástrico.(4)

Em suma, o HP aumenta a suscetibilidade da mucosa gástrica ao dano pelo ácido, através da fixação ao epitélio gástrico, da disrupção da camada mucosa e pela libertação de enzimas e toxinas.

## **2. Epidemiologia**

A infeção por HP é provavelmente a infeção mais frequente em todo o mundo, com prevalência média aproximada de 50%, sendo o humano o principal reservatório deste microrganismo. Tipicamente a infeção é adquirida durante a infância, dentro do núcleo familiar. A prevalência do HP varia em todo mundo e depende em grande parte do padrão global de vida em cada região. Nos países em desenvolvimento, mais de 70% dos indivíduos podem estar infetados, enquanto que menos de 40% dos indivíduos na mesma faixa etária estão infetados nos países desenvolvidos. A taxa de infeção nos países industrializados diminuiu substancialmente nas últimas décadas, provavelmente devido à melhoria das condições de higiene.(6)

Em Portugal, são poucos os estudos realizados mas, os resultados existentes indicam uma elevada prevalência.

Um estudo realizado em 2011, numa população pediátrica de Lisboa (844 crianças assintomáticas dos 0 aos 15 anos), demonstrou uma prevalência global de HP de 31,6%. A idade média de aquisição foi de 6,3 anos.(7)

Mais recentemente em 2013, a investigação de uma amostra composta por 2067 adultos do Porto, revelou uma prevalência da infeção de 84.2%. Esta, aumentou com a idade nos indivíduos mais instruídos (18-30 anos: 72.6%; ≥71 anos: 88.1%) e diminuiu com o grau de escolaridade nos mais jovens (≤4 anos de escolaridade: 100%; ≥10 anos de escolaridade: 72.6%).(8)

Fatores como: baixo nível socioeconómico, baixo nível de instrução, viver num país em desenvolvimento, famílias numerosas, más condições sanitárias, contaminação de alimentos e água e o contato com secreções gástricas contaminadas, predispõem a taxas de colonização mais altas. (6)

### **3. Transmissão**

Apesar da sua distribuição mundial, a forma de transmissão ainda permanece desconhecida. Todavia, a maioria dos estudos apontam para que seja o humano, a principal fonte de infeção. A transmissão pessoa para pessoa, quer por via oral-oral ou fecal-oral é o modo de transmissão mais provável.(6)

### **4. Métodos de diagnóstico**

#### **4.1. Métodos de diagnóstico não invasivos**

##### **i. Teste respiratório com ureia (13C/14C)**

É um teste simples, apresenta uma sensibilidade e especificidade maiores que 90% e continua a ser o melhor método não invasivo para diagnosticar a infeção.(9)

##### **ii. Teste de antígeno fecal**

Trata-se de um teste com sensibilidade e especificidade maiores que 90%.(10) A precisão diagnóstica é equivalente à do teste respiratório com ureia, se o laboratório acreditado utilizar anticorpos monoclonais, tanto no diagnóstico, como depois do tratamento. Existem duas formas possíveis: ELISA e testes rápidos com técnicas imunocromatográficas; a técnica ELISA é a recomendada.(9)

##### **iii. Teste serológico**

É um teste económico e acessível. Contudo, apresenta uma acuidade baixa (80-84%).(10) Existem inúmeros testes com sensibilidade >90% e apenas estes devem ser utilizados. Como a infeção por HP é crónica, apenas a deteção da IgG é considerada, e a técnica eleita é ELISA. São os únicos métodos que não são afetados pelas alterações gástricas locais. Estas, conduzem a uma diminuição da carga bacteriana e consequentemente a falsos negativos.(9)

Estão disponíveis outros testes que identificam anticorpos na urina e na saliva, porém, a sua sensibilidade é baixa, o que faz com que sejam apenas úteis em estudos epidemiológicos.(10)

## **4.2. Métodos de diagnóstico invasivos**

Atualmente estão disponíveis quatro testes que se baseiam em biópsias colhidas por endoscopia digestiva.

### **iv. Teste da urease rápida**

É um método barato, rápido, de fácil acesso que apresenta sensibilidade de 85-95% e especificidade de 95-100%. Produz resultados em minutos, ou até 24 horas, dependendo da carga bacteriana presente na biópsia.(11)

### **v. Exame histológico**

Tem uma sensibilidade e especificidade superior a 95%, fornece informação histológica valiosa pela coloração da amostra citológica obtida por endoscopia digestiva. É dispendioso e requer material e profissionais adequados.(12)

### **vi. Exame cultural**

É um procedimento caro, difícil de executar, demorado e nem sempre disponível. Apresenta uma excelente especificidade porém, menor sensibilidade do que os métodos invasivos anteriormente referidos.(12) O interesse principal desta técnica, prende-se com a possibilidade de realização de testes de suscetibilidade antimicrobiana.(9)

### **vii. Testes moleculares**

Foram desenvolvidos recentemente para detetar o HP e a resistência à claritromicina e/ou fluoroquinolonas nas biópsias gástricas.(9)

A utilização da reação em cadeia da polimerase (PCR) tem sido usada na identificação do HP em biópsias gástricas, suco gástrico, saliva, fezes e em amostras pequenas com baixa carga bacteriana.(11) Apresenta excelente sensibilidade e especificidade, permite realização de antibiograma.(12)

Por fim, é importante realçar que o uso de IBP induz alterações locais ao nível gástrico, levando ao aumento do pH e consequentemente à diminuição da carga bacteriana no estômago. Esta situação pode originar falsos negativos nos testes diagnósticos, com a única exceção da serologia e, por isso, estes fármacos devem ser descontinuados pelo menos duas semanas antes destes exames.(9)

## **5. Patologia associada**

É possível que as diferentes doenças relacionadas com a infeção pelo HP possam ser atribuídas a diferentes estirpes do organismo com características patogénicas distintas e que o

resultado final específico da infeção, seja determinado por uma complexa interação entre fatores bacterianos, relacionados com o hospedeiro e ambientais (por exemplo, o tabagismo e a dieta).(5)

A patologia mais frequente é a gastrite crónica simples, verificando-se níveis aumentados de gastrina, mas sem alterações significativas na secreção de ácido gástrico. Esta, não leva a complicações graves.(5)

A infeção geralmente é limitada ao antro, resultando em estimulação constante da secreção ácida. A inflamação induz a secreção excessiva de gastrina e diminuição da somatostatina, com consequente aumento da produção basal de ácido e perpetuação da lesão da mucosa. Este padrão de gastrite associa-se preferencialmente ao aparecimento de úlcera duodenal (UD). Por vezes, a infeção migra proximalmente para o corpo, resultando em inflamação do corpo gástrico e provocando alterações fisiológicas a este nível. Verifica-se redução da secreção de ácido intra gástrico, mediado pelas citocinas inflamatórias, o que facilita a colonização pelo HP culminando num ciclo vicioso. Este padrão de gastrite relaciona-se preferencialmente com o desenvolvimento de úlcera gástrica (UG).(13)

A gastrite crónica evolui em determinadas condições para gastrite atrófica, que por sua vez, evolui em alguns casos para metaplasia intestinal. Esta metaplasia, é uma alteração histológica da mucosa em resposta à agressão persistente do ácido, ocorrendo quando o pH é inferior a 2.5. Finalmente, esta alteração pode por sua vez, culminar em displasia gástrica.(13)

É facto, que a infeção por HP, é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico. Foi classificado, em 1994, como um carcinogénico do grupo I, pela Agência Internacional de Investigação do Cancro (IARC). A carcinogénese gástrica pode ser explicada, quer pelo efeito direto do HP e seus produtos na mucosa, quer pelo processo inflamatório persistente desencadeado pela infeção.(14)

Desde 1990 encontram-se fortes evidências que relacionam o HP com o linfoma MALT gástrico de baixo grau. O mecanismo proposto, envolve a resposta do sistema imunitário do hospedeiro à estimulação antigénica crónica desencadeada pela infeção, que resulta em gastrite linfóide folicular. A prova mais clara desta associação é o facto, de que com apenas a erradicação da bactéria, os doentes podem atingir a remissão completa do linfoma.(14)

O papel do HP como *trigger* para algumas doenças extra gástricas, tem sido extensivamente estudado. Há evidências concretas na associação com a anemia ferropénica inexplicada, a púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) e o défice de vitamina B12, sendo que a recomendação é de testar e tratar a infeção nestes doentes.(9)

No caso particular da anemia ferropénica, os mecanismos possivelmente envolvidos incluem: perda oculta de sangue e/ou diminuição da absorção de ferro secundárias a gastrite crónica e possivelmente ao aumento da captação e utilização de ferro pela bactéria. A erradicação do HP reverte o quadro em pacientes com gastrite assintomática e melhora absorção oral de ferro.(10)

A associação da PTI com a infeção está fortemente provada, sendo que o tratamento da infeção induz uma resposta plaquetária global significativa em mais de metade dos doentes adultos tratados.(15)

Estudos têm vindo a estabelecer uma relação com a cardiopatia isquémica, mais concretamente com as estirpes cagA positivas. Foi demonstrado que a seropositividade cagA, se associou significativamente à ocorrência de eventos coronários agudos, possivelmente devido a uma resposta imunitária intensa contra estas estirpes, precipitando instabilidade coronária.(15)

Foram descritas associações entre a infeção por HP e doenças neurológicas, tais como: acidentes vasculares encefálicos, doença de Parkinson idiopática e doença de Alzheimer. Contudo, são insuficientes para se estabelecer uma relação causal.(15)

## 6. Critérios para erradicação

De acordo com as atuais indicações (12) recomenda-se diagnosticar e tratar o HP nas seguintes situações:

**Tabela 1** Indicações para tratar o *Helicobacter pylori*

<b>Estabelecidos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença ulcerosa péptica (DUP) ativa (UG ou UD)</li> <li>• História de DUP (não tratada)</li> <li>• Linfoma MALT gástrico (baixo grau)</li> <li>• Após resseção gástrica de cancro gástrico (estadio precoce)</li> <li>• Dispepsia de longa duração não investigada</li> </ul>
<b>Controversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispepsia não ulcerosa</li> <li>• Doença de refluxo gastroesofágico</li> <li>• Utilizadores de anti-inflamatórios não esteroides</li> <li>• Anemia ferropénica inexplicável</li> <li>• Populações com elevado risco de cancro gástrico</li> </ul>

## 7. Tratamento

A terapêutica tripla com inibidor da bomba de prótons (IBP), claritromicina e amoxicilina ou metronidazol, foi proposta na primeira conferência de Maastricht para tratar a infeção por HP, tornando-se um esquema de recomendação universal desde 1997.(16)

No entanto, os dados atuais revelam perda de eficácia desta combinação, atingindo a cura no máximo de 70% dos doentes; valor inferior ao objetivo inicial de 80% e inaceitável para uma doença infecciosa. Em alguns países europeus, os níveis de sucesso são desapontadoramente baixos, com valores de apenas 25-60%.(17)

Apesar dos vários estudos realizados, usando diferentes combinações de antibióticos, ainda não existe um esquema terapêutico ideal definido. Os objetivos são alcançar um tratamento eficaz, barato, bem tolerado, simples e de fácil adesão.

### 7.1. O problema da resistência

Há inúmeras explicações para a diminuição da eficácia da terapêutica tripla: a adesão ao tratamento, acidez gástrica elevada, elevada carga bacteriana, tipo de estirpe, porém o fator mais importante é a crescente resistência à claritromicina.(9)

A taxa de resistência global à **claritromicina** na Europa aumentou de 9% em 1998 para 17,5% em 2008-9 (tabela 2). Como evidenciado na tabela 3, este aumento verificou-se na maior parte da Europa, atingindo atualmente uma prevalência >20% - considerada uma taxa de resistência elevada - na maioria dos países da Europa central, ocidental e do sul da Europa. Nos países do norte da Europa, verificam-se taxas de resistência consideradas baixas, nomeadamente <10%. Concretamente em Portugal, os dados mais recentes (figura 1) indicam uma taxa de resistência à claritromicina das mais altas do continente europeu (31.5%). (18)

**Tabela 2** Taxa de resistência ao *Helicobacter pylori* na Europa

Antibiótico	N (%) adultos resistentes	N (%) crianças resistentes
Claritromicina	332 (17.5)	99 (31.8)
Levofloxacina	267 (14.1)	8 (2.5)
Amoxicilina	14 (0.7)	1 (0.3)
Tetraciclina	17 (0.9)	0 (0)
Rifabutina	22 (1.1)	1 (0.3)
Metronidazol	661 (34.9)	80 (25.7)

\*Apenas incluídas crianças da Áustria, França, Alemanha, Grécia, Itália Polónia, Portugal e Espanha

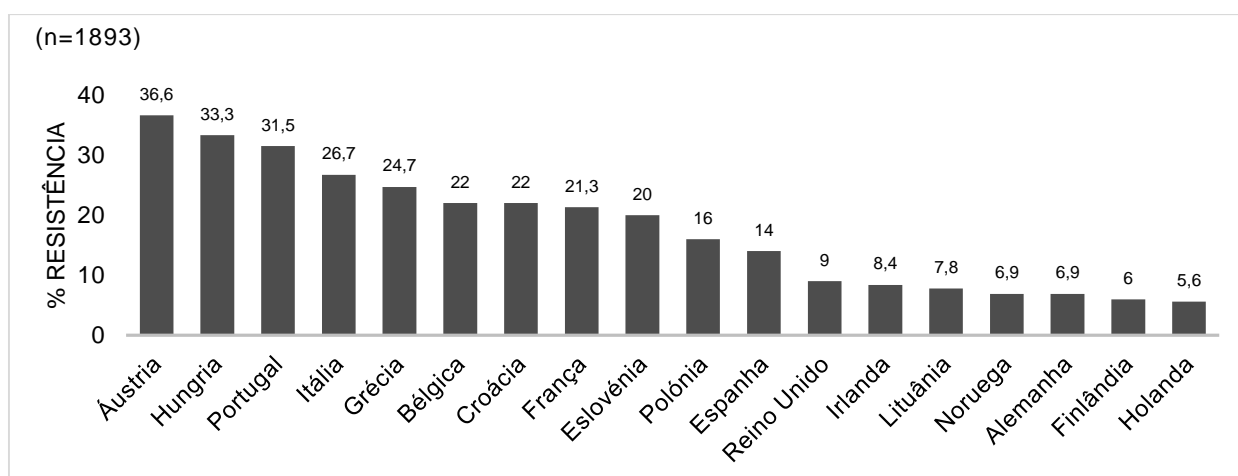
**Tabela 3** Resistência antibiótica ao *Helicobacter pylori* em adultos de acordo com o país de residência na Europa

Região Europeia	Número de estirpes resistentes/Número testado	% Resistência	95% Intervalo de confiança (IC)
<b>Clarithromicina</b>			
Norte	31/401	7.7	5.4 a 10.7
Ocidental/Central	136/725	18.7	16.1 a 21.7
Sul	165/767	21.5	19.9 a 25.5
<b>Levofloxacina</b>			
Norte	31/401	7.7	5.4 a 10.7
Ocidental/Central	135/725	18.6	15.9 a 21.6
Sul	101/767	13.1	11.0 a 15.8
<b>Metronidazol</b>			
Norte	115/401	28.6	24.3 a 33.1
Ocidental/Central	318/725	43.8	40.2 a 47.3
Sul	228/767	29.7	26.5 a 32.9

Norte da Europa: Finlândia, Irlanda, Lituânia, Noruega, Holanda, Reino Unido.

Europa ocidental/central: Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Hungria, Polónia.

Sul da Europa: Croácia, Grécia, Itália, Portugal, Eslovénia, Espanha.



**Figura 1** Taxas de resistência à claritromicina na Europa em adultos infectados por *Helicobacter pylori* (2008-9)

Num estudo português, foi analisada a taxa de resistência primária aos principais fármacos usados no tratamento do HP entre 2000-2009. Envolveu uma população pediátrica de 1115 crianças entre os 4 meses e os 18 anos. As taxas de resistência primária aos diferentes antibióticos revelaram-se altas, mais concretamente a taxa de resistência primária à claritromicina foi de 34.7%.<sup>(19)</sup>

Ao contrário da claritromicina, os dados europeus revelam que a resistência ao **metronidazol** tem permanecido constantemente elevada (34.9%), nos últimos dez anos, sem

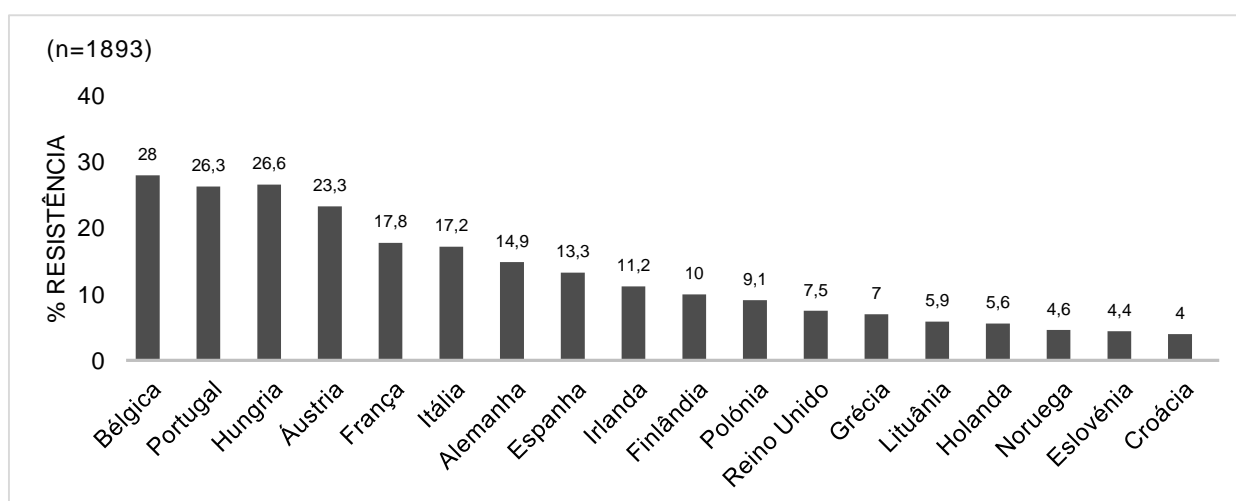


grandes diferenças na distribuição regional (tabela 2). A resistência a este fármaco não é de grande relevância clínica, uma vez que pode ser contornada aumentando a dose, prolongando o tratamento ou através da adição de bismuto ao esquema terapêutico.(18) Tem sido observada mais frequentemente em mulheres, provavelmente devido ao uso deste antibiótico em infeções ginecológicas.(20)

Um importante estudo, constatou que o tratamento prévio com macrólidos ou metronidazol, aumenta significativamente a resistência do HP a esses agentes.(21) Por este motivo, o uso prévio destes antibióticos deve ser tomado em conta na decisão do regime terapêutico a usar.

Vários estudos demonstraram que a prevalência da resistência às **quinolonas** aumentou rapidamente na última década, inclusive em Portugal, podendo em breve atingir os valores verificados para a claritromicina.(18) Outro estudo português, reforça a facilidade com que esta resistência é adquirida, principalmente em países com grande consumo destes fármacos, como é o caso de Portugal. Foi analisado o período entre 1990-1999 e a taxa de resistência às quinolonas, atingiu valores de resistência primária de 9.6%.(22)

Como alternativa à claritromicina, a utilização de **levofloxacina** tem sido sugerida porém, o sucesso deste regime terapêutico está muito dependente dos níveis de resistência a esta medicação. Dados europeus revelam uma taxa de resistência à levofloxacina de 14.1% (tabela 2). Nomeadamente em Portugal, os dados da figura 2 revelam uma taxa de resistência de 26.3%, das mais elevadas encontradas nos países analisados.(18)



**Figura 2** Taxas de resistência à levofloxacina na Europa em adultos infetados por *Helicobacter pylori* (2008-9)

Finalmente, a prevalência da resistência à **amoxicilina**, **tetraciclina** e **rifabutina** ainda é relativamente baixa, alcançando valores de  $\leq 1\%$  nos países europeus (tabela 2).(18)

Estudos prévios sugerem que, quer fatores bacterianos, quer do hospedeiro influenciam o resultado do tratamento (Tabela 4).(23) Sendo assim, fatores diferentes atuam simultaneamente na redução da eficácia do antibiótico num mesmo doente.

**Tabela 4** Fatores que afetam o sucesso da terapêutica de erradicação do *Helicobacter pylori*

Fatores do hospedeiro	Fatores bacterianos
Adesão ao tratamento	Resistência antibiótica primária
Hipersecreção ácida gástrica	Carga bacteriana no estômago
Polimorfismo genético do citocromoP450	Estado cagA
Doença gastroduodenal	Estado dos alelos vacA
Padrão de gastrite	Estado dupA
Obesidade	Forma cocóide bacteriana
Diabetes	
Tabagismo	

### Fatores bacterianos

Resistência antibiótica primária: As resistências bacterianas, estão a aumentar em todo o mundo devido ao uso desmedido de antibióticos. O preditor mais forte do sucesso do tratamento da infeção por HP parece ser a resistência antibiótica.(24)

Têm sido identificadas três principais mutações pontuais (A2143G, A2142G e A2412C), responsáveis pela resistência à **claritromicina**. Estas mutações localizam-se na região da peptidiltransferase, domínio V do gene rRNA 23S e impedem a ligação da claritromicina ao ribossoma bacteriano. As mutações A2143G e A21412G, são as mais prevalentes na Europa. Num estudo realizado, a mutação A2143G apresentou a taxa de erradicação mais baixa (48%).(25) Como a resistência está associada à falência da ligação ao ribossoma, esta não pode ser ultrapassada através do aumento da dose ou duração do tratamento.(24)

O **metronidazol** é um pró-fármaco, que necessita da ativação redutora do grupo nitro por organismos suscetíveis. Gera radicais superóxido, diretamente tóxicos para a bactéria. A resistência primária a este fármaco é complexa e associa-se a mutações que envolvem o potencial redox, nomeadamente no gene NAD(P)H nitroredutase oxigénio insensível (rdxA) e no gene NAD(P)H flavina oxidoreductase (frxA).(26)

As **quinolonas** inibem a subunidade A da DNA girase. A resistência a esta classe é adquirida por mutações pontuais na região determinante de resistência das quinolonas do gene gyrA, que geralmente envolvem substituições de aminoácidos nas posições 87 e 91 e que impedem a ligação entre o antibiótico e a enzima alvo.(26)

Devido aos mecanismos de resistência serem os mesmos entre os diferentes antibióticos da classe dos macrólidos e das fluoroquinolonas, observa-se frequentemente resistência cruzada.(26)

A falência terapêutica também pode ocorrer independentemente da resistência. Isto é, o tratamento pode falhar mas o organismo permanece suscetível ao antibiótico. Este fenómeno, é geralmente observado com o uso de **amoxicilina**, onde a falência do tratamento raramente é causada por resistência adquirida. Esta forma de resistência reversível é intitulada de resistência antibiótica fenotípica e é devida à presença de uma população bacteriana persistente ou não replicativa. As bactérias da população persistente variam entre o estado replicativo e o não replicativo ou de ambiente intracelular para extracelular. Sendo assim, oscilam entre a resistência fenotípica e a suscetibilidade fenotípica, estado este em que podem ser erradicadas. Uma solução encontrada foi prolongar o tratamento, para que o antibiótico esteja presente durante um período de suscetibilidade. Outra alternativa é induzir a replicação, tornando a bactéria suscetível ao tratamento. O facto do sucesso da terapêutica aumentar com o prolongamento do tratamento de 3 para 14 dias com amoxicilina e IBP, é provavelmente um exemplo deste tipo de resistência.(24)

Nicho ecológico: O ambiente gástrico também influencia o sucesso do tratamento. O HP geralmente reside no interior do estômago, onde a maioria dos organismos é encontrada dentro da camada de muco. No entanto, muitos organismos encontram-se ligados às células de superfície e alguns encontram-se mesmo dentro delas. Pensa-se que o HP, entra num estado não replicativo mas viável, quando o pH do nicho gástrico é inferior a 6 e superior a 3 (Figura3). Este estado, representa um desafio para os antibióticos cuja ação depende da replicação microbiana, como é o caso da claritromicina e da amoxicilina. Sendo assim, aumentar o pH para 6 ou 7, permite aumentar a suscetibilidade microbiana a estes fármacos.(24) Finalmente, é sabido que a camada de muco gástrica atua como barreira à difusão do antibiótico, limitando a sua eficácia contra o HP.(26)

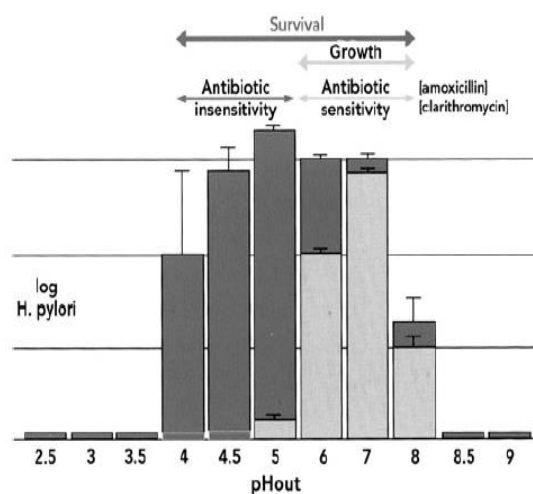
Carga bacteriana: Altos níveis de carga bacteriana no estômago estão associados a menores taxas de erradicação.(27)

Fatores de virulência: Estirpes cagA positivas são um fator preditivo do sucesso da erradicação do HP. Uma revisão sistemática e meta-análise envolvendo 14 estudos (1529 doentes), concluiu que estirpes cagA negativas estão associadas a um maior risco de falência terapêutica, em comparação com as estirpes cagA positivas - Risco Relativo (RR) de falência da erradicação de 2.0. Esta relação, pode ser atribuída ao facto da presença de cagA induzir uma resposta inflamatória gástrica e consequentemente, o fluxo sanguíneo aumentado poderá ajudar na difusão do antibiótico. Outra explicação possível, é o facto de as estirpes cagA positivas

proliferarem mais rápido. Como os antibióticos são mais ativos nas bactérias em crescimento rápido, estirpes cagA positivas são mais suscetíveis aos antibióticos. (28)

A presença de vacA s1m1 aumenta a suscetibilidade bacteriana, estando associada a maior sucesso terapêutico.(29)

Um estudo recente identificou a presença do gene promotor de úlcera duodenal (dupA) como um preditor independente do insucesso da erradicação. Porém, esta associação ainda necessita de maior investigação e consolidação.(30)



**Figura 3** Influência da variação do pH na suscetibilidade antibiótica do *Helicobacter pylori*. (Dados de: Graham DY, Fischbach L. Gut. 2010)

**Forma cocóide:** As formas cocóides não são suscetíveis aos antibióticos e podem ser clinicamente relevantes devido à potencial reativação do HP na sua forma em espiral, mais virulenta, após o tratamento.(23)

### Fatores do hospedeiro

**Adesão ao tratamento:** Entre os fatores do hospedeiro a adesão ao tratamento desempenha um papel fundamental. É evidente que um antibiótico não pode exercer corretamente a sua ação se não for tomado na dose e duração estabelecida. Baixa adesão está inversamente associada ao sucesso da erradicação.(23)

**Secreção ácida:** A atividade *in vitro* de diversos antibióticos, é profundamente reduzida ou anulada *in vivo* pelos valores muito baixos de pH encontrados no suco gástrico. Sabe-se que a secreção ácida varia de indivíduo para indivíduo. Há uma pequena proporção de indivíduos hipersecretores basais de ácido, que apresentam níveis normais de gastrina mas provavelmente maior massa de células parietais. Estes, evidenciam menores taxas de erradicação.(23)

**Polimorfismos genéticos:** A erradicação também depende do metabolismo e biodisponibilidade dos IBPs, que são metabolizados no fígado pelo citocromo P450, isozima

CYP2C19. Os polimorfismos genéticos que envolvam ativação do citocromo P450, isozima CYP2C19, estão associados a um aumento do metabolismo dos IBPs, e consequente diminuição do efeito do fármaco. Assim, é possível classificar os indivíduos em três fenótipos distintos: metabolizadores rápidos, intermédios e lentos. Baixas taxas de erradicação também foram obtidas quando presente o genótipo MDR1 T/T, em comparação com os genótipos T/C e C/C, revelando que os polimorfismos do gene de resistência a múltiplos fármacos (MDR1) são determinantes importantes, no sucesso do tratamento.(31)

Doença gastroduodenal: Vários estudos reportaram baixas taxas de cura em doentes com dispepsia funcional, em comparação com os doentes com doença ulcerosa péptica. Tal diferença, tem sido atribuída, pelo menos em parte, à infeção por diferentes estirpes de HP. De fato, doentes dispépticos são mais frequentemente infetados por estirpes menos virulentas (cagA negativas, genótipos vacA s2m2) e menos proliferativas. Por este motivo, estas estirpes bacterianas são menos suscetíveis aos antibióticos.(29)

Padrão de gastrite: Doentes com pangastrite, atingem menores taxas de erradicação em comparação com os com gastrite predominantemente antral, mesmo quando a terapia tripla é prolongada para 14 dias.(23)

Obesidade: Os doentes obesos apresentam maior volume de distribuição do fármaco, resultando em concentrações mais baixas ao nível da mucosa gástrica e consequentemente aumento do risco de falência terapêutica.(32)

Diabetes: Baixas taxas de erradicação foram observadas em adultos diabéticos. Todavia, tal fato não se verificou em crianças, possivelmente devido a estas não terem história de doenças infecciosas de repetição nem de tratamento antibiótico prévio, resultando em menor probabilidade de seleção de estirpes resistentes.(23)

Tabagismo: O tabagismo é um fator de risco para falência da terapêutica. Provavelmente devido à ação do tabaco na diminuição da distribuição antibiótica, provocada, quer pela diminuição do fluxo sanguíneo gástrico, quer do pH gástrico. A nicotina pode potenciar a atividade tóxica dos vacúolos do HP nas células gástricas. Também pode representar um marcador de má adesão à terapêutica.(9) Uma meta-análise de 22 estudos, sugeriu que fumar se associou a taxas de erradicação baixas (8.4%). Nesta análise, os fumadores apresentaram maior probabilidade de insucesso da terapêutica (OR de 1.95; 95% IC:1.55-2.45).(33)

## **7.2. Esquemas terapêuticos disponíveis**

A **terapêutica tripla** é o esquema mais comumente recomendado para tratamento de primeira linha, e consiste num IBP (lansoprazol 30mg 2vezes/dia, omeprazol 20mg 2vezes/dia,

pantoprazol 40mg 2vezes/dia, rabeprazol 20mg 2vezes/dia ou esomeprazol 40mg 1vez/dia), claritromicina (500mg 2vezes/dia) e amoxicilina (1g 2vezes/dia) durante 7 a 14 dias. O metronidazol (500mg 2vezes/dia) pode substituir a amoxicilina em indivíduos alérgicos à penicilina.

Dados de 20 estudos envolvendo 1975 doentes tratados com esta terapia tripla, divulgaram níveis de erradicação de 88% em estirpes sensíveis à claritromicina e de 18% em estirpes resistentes. Deste modo, é reforçado o impacto negativo que a resistência à claritromicina tem na eficácia da terapêutica tripla.(17)

A **terapêutica sequencial** foi introduzida pela primeira vez em 2000 na Itália.(34) Consiste num tratamento de 10 dias, composto por um IBP (2vezes/dia) combinado com amoxicilina (1g 2vezes/dia) durante 5 dias, seguido por IBP (2vezes/dia), claritromicina (500mg 2 vezes/dia) e metronidazol/tinidazol (500mg 2vezes/dia), durante mais 5 dias.(11)

Vários estudos evidenciaram que este esquema pode atingir taxas de sucesso promissoras de 85-90%.(17)

Uma recente revisão sistemática demonstrou que a terapia sequencial obteve uma taxa de erradicação de 84.3% e que esta conseguiu erradicar 72.8% das estirpes resistentes à claritromicina. Divulgou também que este tratamento foi superior à terapia tripla de 7 dias (RR 1.21), marginalmente superior à terapia tripla de 10 dias (RR 1.11), mas sem superioridade em comparação com a terapia tripla de 14 dias (RR 1.00), com compostos de bismuto (RR 1.01) e sem compostos de bismuto (RR 0.99).(35)

O mecanismo pelo qual a administração sequencial é eficaz apesar da resistência à claritromicina, ainda permanece em estudo. Foi proposto que a administração inicial de amoxicilina, provoca uma rutura da parede bacteriana, prevenindo o desenvolvimento de canais de efluxo à claritromicina, conhecidos por expulsarem rapidamente o fármaco da bactéria. Outra hipótese, é atribuída ao elevado número de antibióticos, nomeadamente três, a que o microrganismo é exposto durante o tratamento quando comparado, por exemplo, à terapia tripla.(17)

A **terapia concomitante (quádrupla sem bismuto)** é outro regime comprovadamente eficaz na presença de resistência à claritromicina, consistindo num IBP (2vezes/dia), claritromicina (500mg 2vezes/dia), amoxicilina (1g 2vezes/dia) e metronidazol (500mg 2vezes/dia), tomados simultaneamente durante 10 dias. Verificou-se ser um regime superior na erradicação do HP, em comparação com a terapia tripla *standard*, é também menos complexo que o regime sequencial e não envolve mudança de fármacos durante o tratamento.(17)

Um estudo de 2014, envolvendo 11 hospitais espanhóis, comparou o tratamento concomitante com o sequencial, concluindo que não existiram diferenças estatisticamente relevantes nas taxas de erradicação (5%) e que, em ambas as taxas de erradicação foram de aproximadamente 90%. Um e outro apresentaram bom perfil de segurança.(11)

**Esquema terapêutico quádruplo com compostos de bismuto** consiste num IBP (2vezes/dia), sais de bismuto (525 mg 4vezes/dia) combinados com dois antibióticos, metronidazol (250mg 4vezes/dia) e tetraciclina (500mg 4vezes/dia) durante 10 a 14 dias. Este regime, tem a vantagem de utilizar compostos que apresentam taxas raras de resistência, como é o caso da tetraciclina. Porém, não é o caso do metronidazol, cuja resistência pode ser, em parte, ultrapassada com o aumento da dose e o prolongamento da terapêutica.(17)

Os compostos de bismuto podem ser considerados como agentes tópicos, pois a sua absorção é limitada e a eficácia não está relacionada com a absorção. Provavelmente o seu mecanismo baseia-se na destruição da bactéria, tal como um antisséptico, em vez de inibir o crescimento bacteriano, mecanismo pelo qual operam os antibióticos. Pensa-se que estes compostos diminuem a carga bacteriana. Diferentes compostos são usados, tais como: citrato bismuto coloidal, subsalicilato de bismuto e ainda, uma combinação com citrato de ranitidina bismuto (RBC).(36)

Recentemente foi proposto a administração deste regime através de uma cápsula única 3 em 1, com o objetivo de aumentar a adesão do doente. Os resultados de vários estudos apresentaram boa eficácia.(9)

Como tratamento de resgate, a furazolidona (200mg 2vezes/dia) associada a subcitrato de bismuto (240 mg 2vezes/dia), tetraciclina (1g 2vezes/dia) e um IBP (2vezes/dia), é uma alternativa promissora para a erradicação do HP, pois não apresenta potencial de resistência cruzada ao metronidazol, podendo ser usada em substituição deste fármaco.(37)

A **terapia híbrida (sequencial-concomitante)** consiste em dois passos: (1) tratamento com um IBP (2vezes/dia) e amoxicilina (1g 2vezes/dia) durante 7 dias, seguido por (2) um IBP mais 3 antibióticos, amoxicilina (1g 2vezes/dia), metronidazol (500mg 2vezes/dia) e claritromicina (500mg 2vezes/dia), durante mais 7 dias.

Este novo regime terapêutico evidenciou taxas de erradicação >95%, efeitos adversos em 14.5% dos doentes e adesão ao tratamento de 94.9%.(38)

Um estudo iraniano de 2013, comparou o tratamento híbrido com o sequencial e as taxas de erradicação foram de 89.5% e 76.7%, respetivamente. Foram observados nas duas terapias efeitos laterais severos semelhantes.(39)

É de realçar, que este regime apresenta elevada eficácia em estirpes simultaneamente resistentes à claritromicina e ao metronidazol, o que pode ser explicado pela extensão da duração da toma de amoxicilina para 14 dias.(17)

Num recente estudo, concluiu-se que terapias quádruplas sem bismuto híbridas e concomitantes, curaram >90% dos doentes com infeção por HP sem tratamento prévio, residentes em áreas de alta resistência ao metronidazol e à claritromicina (Espanha e Itália).(40)

Porém, são necessários mais estudos que comparem os esquemas quádruplos com bismuto com os quádruplos sem estes compostos.(17)

O **tratamento com quinolonas**, tais como a levofloxacina, moxifloxacina ou a sitafloxacina, tem sido frequentemente sugerido em alternativa ao uso de claritromicina. É bem tolerado e apresenta bom perfil de segurança.(41)

De fato, a análise de 11 estudos, num total de 900 doentes, revelou taxas de erradicação do esquema triplo com levofloxacina que variaram entre 74-96%. Sendo excecionalmente recomendado no tratamento de primeira linha, apenas em regiões com resistência à claritromicina >15-20% e resistência às quinolonas <10%.(41)

Num estudo recente, o sucesso terapêutico foi significativamente maior com o tratamento sequencial com levofloxacina, em comparação com o regime sequencial com claritromicina. Verificando-se ser um tratamento mais eficaz, igualmente seguro e com melhor proporção custo-benefício, em áreas de alta resistência à claritromicina.(17)

As evidências resultantes de um estudo de 2012, sugerem que 5 dias de tratamento quádruplo concomitante com levofloxacina, é igualmente seguro e eficaz na erradicação do HP, quando comparado com o regime sequencial com levofloxacina de 10 dias. Portanto, pode representar uma opção simples, bem tolerada, barata e eficaz como primeira linha em áreas de alta resistência à claritromicina.(42)

Todavia, esquemas contendo levofloxacina, são principalmente indicados em segunda linha e em tratamento de resgate, devido ao uso difundido das quinolonas, principalmente no tratamento de infeções respiratórias e urogenitais, que resultou em taxas crescentes de resistência a esta classe de fármacos.(41)

Os efeitos secundários ligeiros, são bastante comuns em qualquer regime terapêutico recomendado para a erradicação do HP porém, efeitos secundários significativos são apenas reportados em 5-20% dos doentes.(43)

Os efeitos laterais mais comuns dos **IBPs** são a diarreia e cefaleia, ocorrendo em 10% dos doentes. No caso da **claritromicina**, os mais frequentes incluem perturbações



gastrointestinais, diarreia e alterações do paladar. Em relação à **amoxicilina**, mais comumente ocorrem perturbações gastrointestinais, cefaleia e diarreia. Em relação ao **metronidazol**, geralmente os efeitos são dose dependentes e incluem sabor metálico, dispepsia e uma reação *disulfiram-like* com o consumo de álcool. Alterações gastrointestinais e fotossensibilidade são as consequências mais comuns das **tetraciclina**s; estas, não devem ser utilizadas em crianças com menos de oito anos, devido à possibilidade de descoloração dentária. Finalmente, os compostos de **bismuto** estão associados a fezes escuras, náuseas e alterações gastrointestinais.(43)

### 7.3. Regiões com baixa resistência à Claritromicina (<15-20%)

**Tratamento de primeira linha:** Está recomendado o esquema triplo *standard* (IBP + claritromicina + amoxicilina/metronidazol). O tratamento quádruplo com compostos de bismuto, também é uma alternativa.(9)

Foram propostas diferentes medidas para melhorar os esquemas IBP + claritromicina + amoxicilina/metronidazol:

#### i. Aumento da dose do IBP

Certos antibióticos têm atividade dependente do pH gástrico, apresentando diferente estabilidade em pH ácido. O metronidazol é muito estável no suco gástrico a um pH de 2 e de 7, com uma semi-vida de mais de 800 horas. A amoxicilina é instável a pH baixo porém, a sua semi-vida é de 15 horas em pH de 2. Em contraste, a claritromicina é particularmente sensível à degradação pelo ácido, apresentando uma semi-vida de menos de 1 hora em pH de 2. Por este motivo, o uso do IBP nos regimes de tratamento que contém claritromicina, é particularmente importante para prevenir esta degradação. Para além disso, o IBP pode diminuir a viscosidade do muco gástrico, aumentando a distribuição de todos os antibióticos.(26)

Uma meta-análise revelou que altas doses do IBP aumentam em aproximadamente 8% as taxas de cura, em comparação com as doses padrão. O efeito máximo foi observado nos estudos que compararam altas doses dos IBP de segunda geração mais potentes. Aumentar a dose do IBP de, por exemplo, omeprazol (20 mg 2vezes/dia) para esomeprazol ou rabeprazol (40mg 2vezes/dia), pode aumentar em 12% as taxas de cura.(44)

#### ii. Aumento da duração do tratamento

Quatro meta-análises concluíram que a amplificação do tempo de tratamento para 10 e 14 dias, em comparação com o esquema de 7 dias, obtiveram maiores taxas de erradicação, aumentando 4% e 5-6%, respetivamente. Não foram verificadas diferenças quanto aos efeitos secundários.(9)

iii. Uso de metronidazol em vez de amoxicilina como 2º antibiótico

A associação de IBP + claritromicina + metronidazol (ICM) é equivalente à de IBP + claritromicina + amoxicilina (ICA). Demonstrou-se uma erradicação de 71% com a terapia ICM e de 65% com a ICA, diferença esta que não é estatisticamente significativa. (45)

iv. Terapia adjuvante

Os probióticos têm apresentado resultados promissores, melhorando o sucesso da erradicação do HP através de duas formas: diretamente por diminuição da carga bacteriana, e indiretamente ao reduzirem os efeitos gastrointestinais secundários aos antibióticos, resultando em maior tolerância e adesão ao tratamento. Estes micro-organismos, diminuem a carga bacteriana inibindo a aderência da bactéria e produzindo metabolitos e bacteriocinas que inibem o HP.(36)

Tem sido comprovado que certos *Lactobacillus* spp demonstram ter atividade antimicrobiana, operando contra o HP *in vitro* e *in vivo*. Estes probióticos aumentam a secreção de ácido láctico inibindo o crescimento do HP.(46)

O uso de *Saccharomyces boulardii*, tem sido estudado como tratamento adjuvante na erradicação do HP. Uma meta-análise, concluiu que a terapêutica tripla associada a este micro-organismo, aumentou a taxa de erradicação do HP (RR 1,13) e diminui o risco de efeitos secundários da terapia, particularmente de diarreia (RR 0,46).(47)

No entanto, mais estudos são necessários para definir com exatidão o micro-organismo a usar, a dose, a administração, assim como, que tipo de doentes selecionar.(9)

**Tratamento de segunda linha:** É recomendada terapia quádrupla, quádrupla com compostos de bismuto e o esquema triplo com levofloxacina.(9)

A terapia quádrupla mostrou ser eficaz em 2ª linha, evidenciando altas taxas de erradicação. A resistência ao metronidazol *in vitro* não afeta significativamente o resultado do tratamento. A adesão a este tratamento é alta e não é afetado pela resistência à claritromicina, tornando-se um regime eficaz na maioria das regiões.(9)

O esquema triplo IBP (2vezes/dia), levofloxacina (500mg 2vezes/dia) e amoxicilina (1g 2vezes/dia) com duração de 10 dias, é uma alternativa que mostrou ser eficaz no tratamento de 2ª linha. (48) Porém, a sua eficácia no futuro, poderá estar comprometida devido à observação de crescentes taxas de resistência. Sempre que possível, é recomendado testar a suscetibilidade à levofloxacina antes da sua prescrição.(9)

**Tratamento de terceira linha:** Após a falência de dois regimes terapêuticos, está aconselhado a prescrição de antibióticos ainda não utilizados mas, sempre que possível, devem obter-se biópsias gástricas para cultura do HP e realização do teste de suscetibilidade.(9)

Uma outra alternativa para a 3ª linha é a prescrição de Rifabutina (300 mg/dia), amoxicilina (1g 2vezes/dia) e ciprofloxacina (500mg 2vezes/dia), durante 10 a 12 dias. Este antibiótico, apresenta boa atividade *in vitro* contra o HP, exibindo taxas de erradicação que variam de 67% a 79%. A taxa de cura da infecção por HP em 3ª linha, é em média 66%. No entanto, este fármaco tem sido raramente associado a mielotoxicidade e os efeitos secundários ocorreram em média em 22% dos doentes. (49)

#### **7.4. Regiões com elevada resistência à Claritromicina**

**Tratamento de primeira linha:** A terapêutica quádrupla, com compostos de bismuto deve ser a primeira opção. Se indisponível, o tratamento sequencial e a terapia concomitante estão também recomendadas.(9)

Vários estudos demonstraram bons resultados com o uso da terapêutica quádrupla com compostos de bismuto. Apesar do número de comprimidos, a adesão é satisfatória. Geralmente é um tratamento bem tolerado, sendo que o inconveniente mais frequente é o escurecimento das fezes.(50) Comparativamente com a terapia tripla *standard*, não esteve associada a mais efeitos secundários.(51)

Múltiplos estudos indicaram que o tratamento sequencial apresenta equivalente sucesso no tratamento de primeira linha, quando comparado com a terapia quádrupla com compostos de bismuto.(11)

**Tratamento de segunda linha:** Após o insucesso da terapia quádrupla com compostos de bismuto, está recomendado o esquema triplo com levofloxacina.(9)

**Tratamento de terceira linha:** As indicações são equivalentes às das regiões com baixa resistência à claritromicina, sendo aconselhado a realização do teste de suscetibilidade microbiana.(9)

#### **7.5. Alergia à penicilina**

Trata-se de um subgrupo de doentes relativamente comum, particularmente desafiante e que merece especial atenção.

Em regiões de baixa resistência à claritromicina, é frequentemente recomendado como **tratamento de 1ª linha** a terapia tripla com IBP + claritromicina + metronidazol. Em regiões com

elevada resistência, uma melhor alternativa é o tratamento com IBP + tetraciclina + metronidazol, assim como, terapêutica quádrupla com compostos de bismuto.(52)

Como **tratamento de resgate**, o esquema triplo com RBC + tetraciclina + metronidazol, tem atingido altas taxas de erradicação, mesmo em doentes resistentes ao metronidazol, provavelmente devido a uma interação sinérgica entre o RBC e este antibiótico. A utilização de levofloxacina (combinada com IBP + claritromicina), é também uma boa opção. Por outro lado, esquemas com rifabutina, apresentaram baixas taxas de erradicação e elevada incidência de efeitos adversos. (52)

**Tabela 5** Algoritmo para o tratamento do *Helicobacter pylori* (Adaptado de: Malfertheiner P, et al. Gut. 2012)

	Regiões de baixa resistência à Claritromicina	Regiões de alta resistência à Claritromicina
<b>1ª linha</b>	Tripla <i>standard</i> ou quádrupla com bismuto	Quádrupla com bismuto Se indisponível: Quádrupla sem bismuto (sequencial ou concomitante)
<b>2ª linha</b>	Quádrupla com bismuto ou tripla com Levofloxacina	Tripla com Levofloxacina
<b>3ª linha</b>	Teste de suscetibilidade microbiana	Teste de suscetibilidade microbiana

## 8. Follow-up

A confirmação não invasiva da erradicação do HP deve ser realizada após o tratamento, à exceção de alguns casos especiais. Doentes com úlcera gástrica ou linfoma de MALT gástrico requerem confirmação através da realização de endoscopia digestiva alta e biópsia gástrica.(9)

Há evidências concretas que o teste respiratório com ureia é um excelente teste não invasivo para averiguar o sucesso do tratamento.(53) O teste de antígeno fecal também está recomendado, todavia é menos preciso que o anterior.(10) O teste serológico não tem lugar, uma vez que muitos doentes continuam a ter anticorpos durante meses e até anos após terapêutica.(9)

A discussão centra-se em definir qual o melhor momento para a realização do teste. É aconselhado um período de pelo menos 4 semanas, para a verificação do sucesso da terapêutica.(9)

A recorrência por HP após erradicação bem sucedida é pouco comum, pelo menos nos países desenvolvidos, onde a taxa média de reinfeção da bactéria ocorre em aproximadamente 3% das pessoas por ano. Países em desenvolvimento apresentam valores mais altos. A recorrência da infecção geralmente representa uma recrudescência da estirpe original e não reinfeção por nova estirpe. As taxas de recorrência vão diminuindo com o tempo, especialmente depois do primeiro ano, onde se vão aproximando da taxa de aquisição primária nos adultos. (54)

A informação sobre os fatores de risco de reinfeção ainda é limitada, revelando-se controversos os inúmeros estudos realizados. Alguns fatores de risco foram propostos, tais como: idade jovem, país em desenvolvimento, baixo nível socioeconómico, infecção por contato interpessoal, tratamento de manutenção com antissecretógenos, contaminação da cavidade oral (placa dentária, língua, etc.) e equipamento endoscópico. (54)

## 9. Conclusão

A infecção por *Helicobacter pylori* é a infecção crónica bacteriana mais prevalente. Existem múltiplos regimes terapêuticos porém, o esquema ideal, ainda não está definido. A eficácia dos tratamentos mais usados tem sido comprometida devido ao rápido aparecimento de estirpes resistentes aos antibióticos, além da baixa adesão do doente à terapia. Estes fatores, entre outros, reduziram a eficácia do tratamento para níveis inaceitáveis ( $\leq 80\%$ ), em muitas regiões. Por conseguinte, novas estratégias têm sido recentemente validadas.

O sucesso da terapêutica tripla *standard* está a diminuir a nível mundial. Várias estratégias têm sido propostas para contornar esta situação: aumentar a dose do IBP, prolongar o tratamento para 14 dias, optar por um regime quádruplo, e o uso de novos antibióticos como as fluoroquinolonas. O uso de rifabutina e furazolidona, também tem sido sugerido como tratamento de resgate.

Após a falência de duas tentativas terapêuticas sucessivas, a estirpe bacteriana é provavelmente resistente, tanto à claritromicina como ao metronidazol. Portanto, a recomendação europeia é de testar a suscetibilidade antibiótica, antes de iniciar o tratamento de terceira linha.

O interesse na atividade dos probióticos contra o HP e a sua inclusão como terapêutica adjuvante na erradicação, tem vindo a aumentar. Isto, porque as evidências sugerem um aumento do sucesso da erradicação e também uma diminuição na frequência e gravidade dos efeitos adversos. Além disso, representa uma solução económica e de aplicação em larga escala, para prevenir ou diminuir a colonização por esta bactéria.

A resistência antibiótica primária é o principal fator de insucesso da terapêutica e difere de acordo com a área geográfica. Sendo assim, é de suma importância mais e melhores dados referentes aos padrões de resistência antibiótica, para melhorar as estratégias de tratamento específicas, para cada país e região. A resistência antibiótica também é influenciada pelos hábitos de consumo antibiótico dos doentes. A anamnese torna-se importante, uma vez que a história da utilização prévia de antibióticos pode ser uma ferramenta bastante útil, para prever a suscetibilidade aos macrólidos e às quinolonas. Assim, poder-se-á adaptar estratégias terapêuticas para uma máxima eficácia, sem a prescrição desmedida de antibióticos.

Os métodos atuais para testar a suscetibilidade antibiótica, ainda são invasivos e dispendiosos, sendo necessária maior investigação nessa área essencial para a otimização da terapêutica. Além disso, é urgente o progresso em medidas que aumentem a adesão ao tratamento, nomeadamente em fármacos que exibam poucos efeitos secundários e em esquemas de baixa complexidade, com especial atenção no número de comprimidos e na frequência da toma.

O estudo dos preditores de sucesso terapêutico, parece ser clinicamente relevante. Apenas a prevalência da resistência primária à claritromicina e ao metronidazol, parece ser adequadamente robusta para ser aplicada na prática clínica. A real eficácia de uma estratégia terapêutica adequada aos fatores preditivos é ainda, em grande parte desconhecida, sendo por isso, estudos prospetivos necessários.

Em suma, o impacto económico da infeção por HP faz com que o desenvolvimento de uma vacina seja crucial, especialmente em países com elevada prevalência da infeção, onde a vacinação em massa pode ser uma estratégia atrativa e prática para a eliminar. Vacinas com potencial, ainda estão numa fase experimental.

## Referências bibliográficas

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311-5.
2. Warren JR. Helicobacter: the ease and difficulty of a new discovery (Nobel lecture). *ChemMedChem*. 2006;1(7):672-85.
3. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterology clinics of North America*. 1993;22(1):5-19.
4. Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori in health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1863-73.
5. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology*. 2008;134(1):306-23.
6. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiologic reviews*. 2000;22(2):283-97.
7. Oleastro M, Pelerito A, Nogueira P, Benoliel J, Santos A, Cabral J, et al. Prevalence and incidence of Helicobacter pylori Infection in a healthy pediatric population in the Lisbon area. *Helicobacter*. 2011;16(5):363-72.
8. Bastos J, Peleteiro B, Barros R, Alves L, Severo M, de Fatima Pina M, et al. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of Helicobacter pylori infection in Portuguese adults. *Helicobacter*. 2013;18(6):413-22.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772-81.
11. Garza-Gonzalez E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(6):1438-49.
12. Chey WD, Wong BC, Practice Parameters Committee of the American College of G. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1808-25.
13. Lai LH, Sung JJ. Helicobacter pylori and benign upper digestive disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2007;21(2):261-79.
14. Lochhead P, El-Omar EM. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2007;21(2):281-97.

15. Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2010;15 Suppl 1:60-8.
16. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bell D, Bianchi Porro G, Deltenre M, et al. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht Consensus Report. The European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1997;9(1):1-2.
17. Federico A, Gravina AG, Miranda A, Loguercio C, Romano M. Eradication of infection: Which regimen first? *World journal of gastroenterology : WJG*. 2014;20(3):665-72.
18. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 2013;62(1):34-42.
19. Oleastro M, Cabral J, Ramalho PM, Lemos PS, Paixao E, Benoliel J, et al. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Portuguese children: a prospective multicentre study over a 10 year period. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011;66(10):2308-11.
20. Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham DY. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. *Archives of internal medicine*. 2001;161(9):1217-20.
21. McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, Bruden DL, Parkinson AJ, Morris JM, et al. The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. *Annals of internal medicine*. 2003;139(6):463-9.
22. Cabrita J, Oleastro M, Matos R, Manhente A, Cabral J, Barros R, et al. Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2000;46(6):1029-31.
23. Zullo A, De Francesco V, Hassan C. Predicting *Helicobacter pylori* eradication: how to teach an old dog new tricks! *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(4):259-61.
24. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59(8):1143-53.
25. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, Hassan C, Troiani L, Burattini O, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Annals of internal medicine*. 2006;144(2):94-100.
26. Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2007;133(3):985-1001.
27. Lai YC, Yang JC, Huang SH. Pre-treatment urea breath test results predict the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with active duodenal ulcers. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2004;10(7):991-4.



28. Suzuki T, Matsuo K, Sawaki A, Ito H, Hirose K, Wakai K, et al. Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(2):273-80.
29. van Doorn LJ, Schneeberger PM, Nouhan N, Plaisier AP, Quint WG, de Boer WA. Importance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut*. 2000;46(3):321-6.
30. Shiota S, Nguyen LT, Murakami K, Kuroda A, Mizukami K, Okimoto T, et al. Association of *Helicobacter pylori* dupA with the failure of primary eradication. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(4):297-301.
31. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, Matsushita F, Nakajima H, Kumagai J, et al. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;26(5):693-703.
32. Abdullahi M, Annibale B, Capoccia D, Tari R, Lahner E, Osborn J, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obesity surgery*. 2008;18(11):1450-4.
33. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, Sawaki A, Hirose K, Wakai K, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *The American journal of medicine*. 2006;119(3):217-24.
34. Zullo A, Rinaldi V, Winn S, Meddi P, Lionetti R, Hassan C, et al. A new highly effective short-term therapy schedule for *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000;14(6):715-8.
35. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *Bmj*. 2013;347:f4587.
36. Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003;17(11):1333-43.
37. Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, Klotz U. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter*. 2002;7(4):225-31.
38. Hsu PI, Wu DC, Wu JY, Graham DY. Modified sequential *Helicobacter pylori* therapy: proton pump inhibitor and amoxicillin for 14 days with clarithromycin and metronidazole added as a quadruple (hybrid) therapy for the final 7 days. *Helicobacter*. 2011;16(2):139-45.
39. Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. *Helicobacter*. 2013;18(2):129-34.

40. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, Federico A, Gravina AG, Pozzati L, et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology*. 2013;145(1):121-8 e1.
41. Berning M, Krasz S, Miehlke S. Should quinolones come first in *Helicobacter pylori* therapy? *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2011;4(2):103-14.
42. Federico A, Nardone G, Gravina AG, Iovene MR, Miranda A, Compare D, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2012;143(1):55-61 e1; quiz e13-4.
43. Saad R, Chey WD. A clinician's guide to managing *Helicobacter pylori* infection. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2005;72(2):109-10, 12-3, 17-8 passim.
44. Villoria A. [Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection?]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2008;31(8):546-7.
45. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Garcia N, Lopez T, Roque M, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000;14(10):1319-28.
46. Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(11):2097-101.
47. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(9):1069-79.
48. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(1):35-44.
49. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(2):209-21.
50. Ford AC, Malfertheiner P, Giguere M, Santana J, Khan M, Moayyedi P. Adverse events with bismuth salts for *Helicobacter pylori* eradication: systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(48):7361-70.
51. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(1):65-73.

52. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Olivares D, Pajares JM. Helicobacter pylori first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(10):1041-6.
53. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection -- a critical review. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;20(10):1001-17.
54. Gisbert JP. The recurrence of Helicobacter pylori infection: incidence and variables influencing it. A critical review. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(9):2083-99.